

Original

# SUPERVIVENCIA DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE ORIGEN PARAGUAYO

Patricia Melgarejo<sup>1</sup>, Paloma de Abreu<sup>2</sup>, Clarisse Díaz<sup>3</sup>, Marta Ferreira<sup>3</sup>, Gabriela Ávila-Pedretti<sup>1</sup>, Julio Mazzoleni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología Hospital Central Del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

<sup>2</sup>Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay

<sup>3</sup>Post grado Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Asunción, Paraguay

## RESUMEN

### Fecha de envío

05/05/2017

### Fecha de aprobación

20/05/2017

### Palabras claves

Artritis Reumatoide, Terapia Biológica, Análisis de Supervivencia, Paraguay

**Introducción:** La supervivencia de las terapias biológicas (TB) es considerada una medida indirecta de su eficacia y tolerabilidad, por lo cual existe un interés creciente en estudiarla. Actualmente la información sobre la supervivencia de las TB en pacientes paraguayos con artritis reumatoide (AR) es limitada.

**Objetivo:** Analizar la supervivencia de las TB administradas a pacientes con AR del Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS).

**Metodología:** Estudio observacional, de una serie de pacientes con diagnóstico de AR que recibieron TB en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del IPS durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015. La supervivencia fue determinada con el estimador de Kaplan Meier. Para analizar el efecto de las covariables se utilizó el modelo de regresión de Cox.

**Resultados:** Se incluyó a 229 pacientes, en los que se identificaron a 258 TB (adalimumab 58,1%, tocilizumab 20, 9% etanercept 18,9% y rituximab 1,9%). La supervivencia media del adalimumab, etanercept y tocilizumab fue de 246, 276 y 246 semanas respectivamente. En el análisis global, el número de terapias biológicas previas (NTB) se asoció de forma significativa a un mayor riesgo de retirada. El NTB y el tratamiento con tocilizumab se asociaron a un mayor riesgo de retirada por un evento adverso. Al analizar el grupo de tratamientos retirados por ineficacia, el NTB y el tratamiento con adalimumab se asociaron a un mayor riesgo de discontinuación por este motivo.

**Conclusión:** En esta serie de pacientes con AR de origen paraguayo, se objetivó que la supervivencia media fue mayor para el tratamiento con etanercept y que las variables asociadas a una menor supervivencia varían según el motivo de retirada del tratamiento.

## SURVIVAL OF BIOLOGICAL THERAPY IN PARAGUAYAN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

### ABSTRACT

### Keywords

Rheumatoid Arthritis, Biological Therapy, Survival Analysis, Toxicity

**Introduction:** The survival of biological therapies (BT) is considered an indirect measure of their efficacy and tolerability, which is why there is a growing interest in studying it. Currently, information on the survival of BT in Paraguayan patients with rheumatoid arthritis (RA) is limited. The development of biological therapies has allowed a better control of the inflammatory activity in rheumatoid arthritis (RA) and a greater number of patients achieve

remission. There is an increasing interest in studying the survival and efficacy of these agents in real life clinical practice.

**Objective:** To analyze the survival of biological therapies administered to patients with RA from the Rheumatology Service of the Hospital Central del Instituto de Previsión Social (H.C.I.P.S).

**Methodology:** Observational study of patients with RA who received biological therapies with follow-up at the Rheumatology Service of the H.C.I.P.S from January 2005 to December 2015. Survival was determined using the Kaplan Meier estimator. To analyze the effect of certain covariates, we used the Cox regression model.

**Results:** 229 patients were included, and 258 TB were identified (adalimumab 58.1%, tocilizumab 20, 9% etanercept 18.9% and rituximab 1.9%). The mean survival of adalimumab, etanercept and tocilizumab was 246, 276 and 246 weeks respectively. In the analysis, the number of previous biological therapies was significantly associated with an increased risk of withdrawal. The number of previous biological therapies and treatment with tocilizumab were associated with an increased risk of withdrawal due to an adverse event. When analyzing the group of treatments withdrawn due to inefficacy, the number of previous biological therapies and adalimumab treatment were associated with an increased risk of discontinuation for this reason

**Conclusion:** In this series of Paraguayan patients with RA, the survival was greater for treatment with etanercept and variables associated with a lower survival vary according to the reason for withdrawal of treatment.

**Autor para correspondencia**  
Correo electrónico:  
magavila@ips.gov.py  
(G. Ávila-Pedretti)

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica de etiología autoinmune que afecta a aproximadamente al 1% de la población mundial y de forma preferente a pacientes laboralmente activos, ocasionando una importante discapacidad y disminución de la calidad de vida<sup>1,2</sup>.

Actualmente, el objetivo terapéutico en este grupo de pacientes es el de controlar el proceso inflamatorio para evitar el daño estructural y la consecuente discapacidad. Para esto se dispone de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos o tradicionales y biológicos. A pesar de la eficacia demostrada de los FAMEs sintéticos, un importante número de pacientes no responden a esta terapia, favoreciendo de esta forma el daño estructural y la consecuente discapacidad física con importante limitación para las actividades básicas de la vida diaria. Hasta finales de los años noventa, no existían opciones de tratamiento para este grupo de pacientes, pero gracias al importante avance en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, se han desarrollado las llamadas terapias biológicas (TB) las cuales están dirigidas generalmente contra dianas específicas de las superficies celulares o frente a moléculas mediadoras de las señales celulares<sup>3,4</sup>.

En el Servicio de Reumatología del Hospital Central del IPS se dispone de cuatro agentes biológicos (i.e. adalimumab, etanercept, tocilizumab y rituximab), con-

stituyéndose así en el centro de referencia en el uso de estos agentes en el Paraguay.

Actualmente, existe un interés creciente por el estudio de la eficacia de las TB. En este sentido, se considera que la supervivencia del fármaco es una medida indirecta de la eficacia y de la seguridad del mismo. Este enfoque analítico provee de información valiosa sobre la adherencia y la seguridad de las TB administradas en condiciones de práctica clínica habitual. En publicaciones previas sobre la supervivencia de las TB se puede objetivar no solo el enfoque estadístico dispar, sino también determinadas diferencias en los resultados entre poblaciones y sistemas de salud<sup>5</sup>. Considerando lo comentado previamente se puede dimensionar la importancia de conocer la supervivencia de las TB en una población determinada.

Al momento de la escritura del presente estudio, existen escasos estudios sobre la supervivencia de las TB en población paraguaya. Basados en esto, el objetivo del presente estudio es analizar la supervivencia de las TB y los factores asociados a ella en una población de pacientes paraguayos con diagnóstico de AR.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño:** Estudio observacional, retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide.

**Sujetos:** Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide<sup>6,7</sup> seguidos en el Servicio de Reumatología del Instituto de Previsión Social (HC-IPS) que hayan recibido al menos una terapia biológica durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015.

**Mediciones:** Se registraron un gran número de variables demográficas (i.e. sexo, edad, procedencia), clínicas (i.e. factor reumatoide, anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados, actividad de la enfermedad) y asociadas al tratamiento (i.e. número de terapias biológicas previas, tipo de tratamiento biológico, fecha y motivo de discontinuación).

Las variables cuantitativas se presentan como medias con sus correspondientes desviaciones estándar y las cualitativas como frecuencias con respectivos porcentajes.

Para el análisis de la supervivencia de las terapias biológicas se utilizó el estimador de Kaplan Meier. Los pacientes que continuaban con el tratamiento al final del periodo analizado fueron censurados por la derecha. Para realizar comparaciones entre las diferentes variables, se utilizó el modelo de regresión de Cox con un intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis de los datos se utilizó el software R versión 3.4.0<sup>8</sup>.

El presente trabajo cumple con las normas éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas.

## RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 229 pacientes con AR que recibieron al menos un tratamiento con fármacos biológicos durante los 10 años analizados.

**Tabla 1** Características demográficas y clínicas de pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con biológicos. Servicio de Reumatología HC-IPS. Periodo: 2005-2015.

Variables	Población de estudio n=229
Sexo femenino, %	81,4
Edad, años*	48,9±13,4
Duración de enfermedad, años*	9,7±7,3
Factor reumatoide positivo, % (n)	81,0 (115/142)
ACPA positivo, % (n)	84,0 (84/100)
DAS 28*	5,1±1,2

\*Los valores corresponden a la media con su correspondiente desviación estándar, HC-IPS: Hospital Central del Instituto de Previsión Social FR=factor reumatoide, ACPA=anti-citrullinated protein antibody, DAS28=Disease Activity Score in 28 joints.

**Tabla 2** Características de la población según el tratamiento biológico. Servicio de Reumatología HC-IPS. Periodo: 2005-2015.

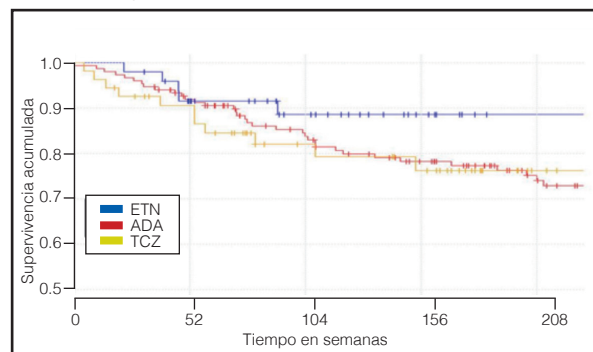
Variables	Adalimumab (n=150)	Etanercept (n=49)	Tocilizumab (n=54)
Sexo femenino, %	80,7	89,8	75,9
Edad, años*	50,4 (13,5)	44,7 (14,3)	48,7 (11,7)
Duración enfermedad, años*	9,5 (8,3)	8,5 (6,3)	10,8 (6,2)
Factor reumatoide positivo, %	73,9	83,9	89,1
ACPA positivo, %	78,7	92,3	87,5
DAS28*	5,1 (1,1)	5,1(1,2)	4,9 (1,2)

\*Los valores corresponden a la media con su correspondiente desviación estándar, HC-IPS: Hospital Central del Instituto de Previsión Social, ACPA=anti-citrullinated protein antibody, DAS28=Disease Activity Score in 28 joints.

**Tabla 3** Motivos de discontinuación de las terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide. Servicio de Reumatología HC-IPS. Periodo 2005-2015.

Tratamiento	Discontinuación	Efectos adversos	Ineficacia	Pérdida de eficacia	Otros
Adalimumab n (%)	42 (28,0)	5 (11,9)	16 (38,1)	12 (28,6)	9 (21,4)
Etanercept, n (%)	6 (12,5)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	5 (83,3)
Tocilizumab n (%)	11 (20,4)	8 (72,7)	1 (9,1)	0 (0)	2 (18,2)

**Gráfico 1** Curvas de supervivencia de las terapias biológicas. Servicio de Reumatología HC-IPS. Periodo 2005-2015.



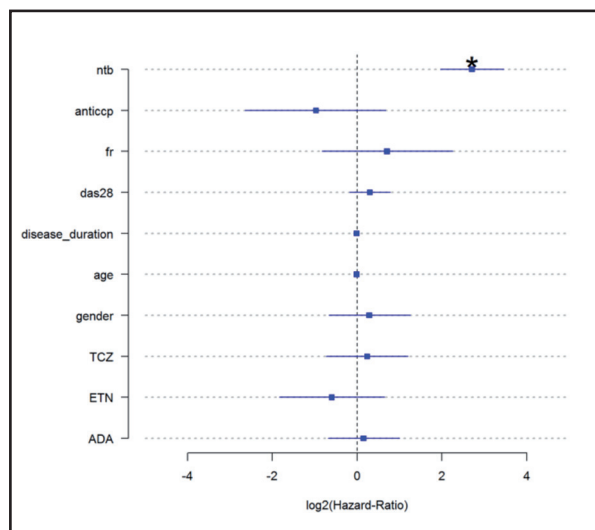
ADA: adalimumab, ETN: etanercept, TCZ: tocilizumab.

Las principales características demográficas y clínicas de la población analizada se presentan en la tabla 1.

Se identificaron 258 tratamientos biológicos. De estos, el 58,1% correspondía al tratamiento con adalimumab, el 20,9% al tocilizumab, el 18,9% a etanercept 18,9 % y el 1,9 % al rituximab. Debido al bajo número de tratamientos con rituximab, los datos relacionados al mismo se excluyen de los siguientes análisis. La exposición a las diferentes terapias fue de 587,8, 125,4 y 125,4 pacientes/año para el adalimumab, tocilizumab y etanercept respectivamente. Las principales características de la población según la terapia biológica se presentan en la tabla 2.

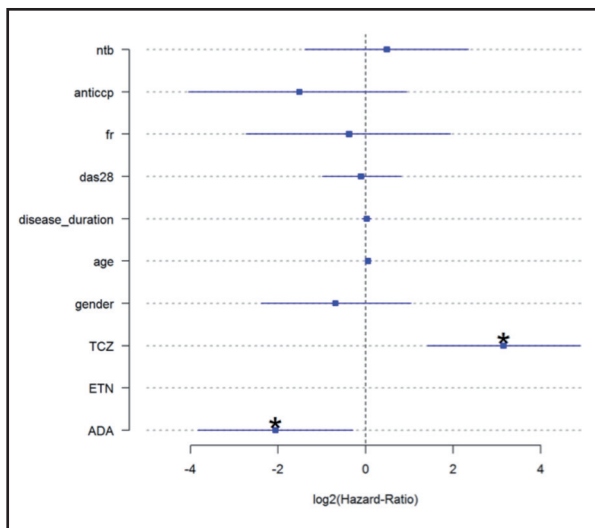
La discontinuación de las TB se objetivó en 59 casos y los principales motivos fueron la ineficacia en el 29,5% y los eventos adversos en el 26,2% (Tabla 3). El número de discontinuaciones por cada 1000 pacientes

**Gráfico 2** Efecto de las variables en la supervivencia de las terapias biológicas. Servicio de Reumatología HC-IPS. Periodo 2005-2015.



HC-IPS=Hospital Central del Instituto de Previsión Social, NTB: número de terapias biológicas previas, ACPA=anti-citrullinated protein antibody, FR=factor reumatoide, DAS28=Disease Activity Score in 28 joints.

**Gráfico 3** Supervivencia de las terapias biológicas considerando la retirada por evento adverso. Servicio de Reumatología. HC-IPS. 2005-2015.



HC-IPS=Hospital Central del Instituto de Previsión Social, NTB: número de terapias biológicas previas, ACPA=anti-citrullinated protein antibody, FR=factor reumatoide, DAS28=Disease Activity Score in 28 joints.

año fue de 71,5, 87,7 y 57,9 pacientes/año para el adalimumab, tocilizumab y etanercept respectivamente.

La supervivencia de las TB en forma global fue del 70% a los 10 meses, 39% a los 20 meses, 25% a los 30 meses y 20% a los 40 meses. La supervivencia media del adalimumab, etanercept y tocilizumab fue de 246, 276 y 246 semanas respectivamente (Gráfico 1). En la

**Tabla 4** Efecto de las variables en la supervivencia de las terapias biológicas. Servicio de Reumatología HC-IPS. 2005-2015.

Variables	p value	Modelo de regresión de Cox Hazard-ratio (IC 95%)
Adalimumab	7,28e-01	1,11 [95% CI, 0,6-2,0]
Etanercept	3,44e-01	0,66 [95% CI, 0,3-1,6]
Tocilizumab	6,33e-01	1,18 [95% CI, 0,6-2,3]
Género	5,53e-01	1,22 [95% CI, 0,6-2,4]
Edad	2,54e-01	0,99 [95% CI, 0,9-1,0]
Duración de la enfermedad	5,58e-01	0,99 [95% CI, 0,9-1,0]
Factor reumatoide	3,72e-01	1,63 [95% CI, 0,6-4,8]
ACPA	2,44e-01	0,51 [95% CI, 0,2-1,6]
DAS28	2,32e-01	1,23 [95% CI, 0,9-1,7]
Terapias biológicas previas	1,52e-12*	6,54 [95% CI, 3,9-11,0]

HC-IPS=Hospital Central del Instituto de Previsión Social, ACPA=anti-citrullinated protein antibody, DAS28=Disease Activity Score in 28 joints.

**Tabla 5** Supervivencia de las terapias biológicas considerando la retirada por un evento adverso. Servicio de Reumatología HC-IPS. 2005-2015.

Variables	p value	Modelo de regresión de Cox Hazard-ratio (IC 95%)
Adalimumab	2,3e-02	0,24 [95% CI, 0,07-0,82]
Etanercept	ND	ND
Tocilizumab	4,0e-04*	8,91 [95% CI, 2,65-29,94]
Género	4,3e-01	0,62 [95% CI, 0,19-2,05]
Edad	5,8e-02	1,04 [95% CI, 1,00-1,09]
Duración de la enfermedad	6,7e-01	1,02 [95% CI, 0,94-1,09]
FR	7,5e-01	0,77 [95% CI, 0,15-3,81]
ACPA	2,2e-01	0,35 [95% CI, 0,06-1,91]
DAS28	8,3e-01	0,93 [95% CI, 0,50-1,75]
NTB	6,1e-01*	1,40 [95% CI, 0,38-5,11]

HC-IPS=Hospital Central del Instituto de Previsión Social, FR= factor reumatoide, ACPA=anti-citrullinated protein antibody, DAS28=Disease Activity Score in 28 joints. ND: no disponible.

**Tabla 6** Supervivencia de las terapias biológicas considerando la retirada por ineficacia. Servicio de Reumatología HC-IPS. 2005-2015.

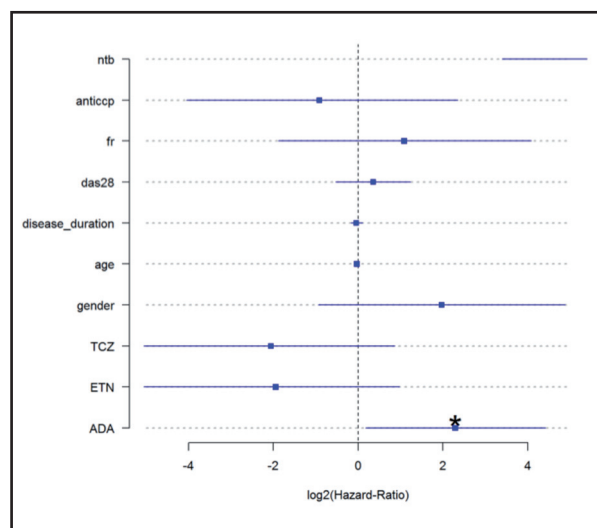
Variables	p value	Hazard-ratio
Adalimumab	3,4e-02*	4,9 [95% CI, 1,13-21,35]
Etanercept	1,9e-01	0,3 [95% CI, 0,03-1,96]
Tocilizumab	1,7e-01	0,2 [95% CI, 0,03-1,82]
Género	1,8e-01	3,9 [95% CI, 0,52-29,49]
Edad	3,9e-01	0,9 [95% CI, 0,95-1,02]
Duración de la enfermedad	5,9e-01	0,9 [95% CI, 0,89-1,07]
FR	4,8e-01	2,1 [95% CI, 0,27-16,99]
ACPA	5,8e-01	0,5 [95% CI, 0,06-5,11]
DAS28	4,3e-01	1,3 [95% CI, 0,69-2,36]
NTB	2,2e-05*	78,9 [95% CI, 10,50-594,04]

HC-IPS=Hospital Central del Instituto de Previsión Social, FR= factor reumatoide, ACPA=anti-citrullinated protein antibody, DAS28=Disease Activity Score in 28 joints.

tabla 4 se presenta el efecto de determinadas variables en la supervivencia de las terapias biológicas.

Posteriormente se analizó la supervivencia de las terapias biológicas considerando el motivo de discontinuación. Los datos relacionados a la discontinuación por un evento adverso y por ineficacia se presentan en las tablas 5 y 6. (gráficos 3 y 4)

**Gráfico 4** Supervivencia de las terapias biológicas considerando la retirada por evento adverso. Servicio de Reumatología. HC-IPS. 2005-2015.



HC-IPS=Hospital Central del Instituto de Previsión Social, NTB: número de terapias biológicas previas, ACPA=anti-citrullinated protein antibody, FR=factor reumatoide, DAS28=Disease Activity Score in 28 joints.

## DISCUSIÓN

El avance en el conocimiento de la fisiopatología de la AR ha evolucionado de forma tan importante, que actualmente las estrategias para el tratamiento y seguimiento de los pacientes son totalmente diferentes a las utilizadas hace poco más de 10 años. Se ha pasado de tratar a los pacientes con AINES y corticoides a utilizar fármacos complejos y eficaces como los agentes biológicos. Estos agentes han permitido un mejor control de la actividad inflamatoria de la enfermedad, permitiendo que un mayor número de ellos alcance la remisión o una baja actividad clínica. Tal como se mencionó previamente, los estudios de supervivencia en condiciones de práctica clínica habitual son aun escasos y más aún en pacientes con AR de origen paraguayo. Basados en esto, se ha realizado el primer estudio de la supervivencia de las terapias biológica en pacientes con AR de origen paraguayo.

En la población de pacientes con AR incluida en el presente estudio se observó un predominio del sexo femenino similar a lo observado en otros registros de terapias biológicas<sup>9,10</sup>. Además este dato está en clara concordancia con lo descrito en la bibliografía general en referencia a la AR<sup>11,12</sup>.

El valor de la media de la edad de nuestros pacientes al iniciar un tratamiento biológico fue de 49,0 años representando así una población adulta, joven y la-

boralmente activa. Valores similares se han publicado en artículos del registro BIOBADASER (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas) donde el valor de la media de la edad fue de 50 años<sup>13</sup>.

En nuestra serie, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio de un agente biológico fue de  $9,7 \pm 7,3$  años periodo de tiempo muy similar a lo publicado por los registros BIOBADASER y RABBIT (*Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie*)<sup>14</sup>. Si bien nuestros resultados están en concordancia con lo publicado en los registros español y alemán, cabe resaltar que una mayor o menor duración del tiempo entre el diagnóstico y el inicio de una TB podría estar en relación con los criterios regionales de inicio de un agente biológico. Además se debe tener en consideración que desde el inicio del uso de estos agentes, las guías y consensos sobre el tratamiento de la AR han ido modificándose, y actualmente se indica un inicio precoz de TB en pacientes sin respuesta adecuada a los FAMES tradicionales a fin de disminuir el daño estructural y mejorar el pronóstico de los pacientes<sup>15,16</sup>.

En relación a los auto-anticuerpos, en el presente estudio se ha objetivado que de los pacientes en los que se han analizado, el 76,6% presentaba FR positivo y el 84,0% ACPA positivo. Estos datos están en clara concordancia con lo descrito en la literatura para la AR y coincide con lo observado en diferentes registros<sup>17-19</sup>. Todas las características citadas en los párrafos previos ponen de manifiesto que la cohorte de pacientes con AR analizada, no se desvía de las características principales publicadas en la literatura.

Al evaluar la distribución de la población según la terapia administrada objetivamos que el tratamiento con un mayor número de registros fue el adalimumab, seguido en orden de frecuencia por el tocilizumab, etanercept y rituximab. Esto refleja el momento temporal de la disponibilidad de los diferentes fármacos en el Instituto de Previsión Social, en el que el primer fármaco biológico aprobado y utilizado fue el adalimumab en el año 2008, seguido por el etanercept, tocilizumab y rituximab. En los diferentes registros se puede observar una distribución determinada para cada uno de los agentes biológicos, probablemente en relación al momento de comercialización y de aprobación para su uso en cada región. A modo de ejemplo, en Biobadamex (Registro mexicano de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas) los fármacos más utilizados fueron el etanercept (25,6%), infliximab (19,8%) y el adalimumab (14,6%), distribución similar a la observada en BIOBADASER<sup>13,20</sup>.



En relación con la actividad inflamatoria al inicio de la terapia biológica, en el presente estudio se observó un valor de DAS 28 de  $5,1 \pm 1,2$  lo que corresponde a una alta actividad de la enfermedad. Este valor esta en clara concordancia con las indicaciones tanto nacionales como internacionales de inicio de un agente biológico<sup>15</sup>.

El principal objetivo del estudio ha sido analizar la supervivencia de las terapias biológicas durante un periodo de 10 años. En esta serie de pacientes con AR hemos objetivado que la supervivencia media de las terapias biológicas a los 10 meses fue del 70% y que esta va disminuyendo con el tiempo. La supervivencia global difiere de lo publicado por el registro BIOBADAMEX donde fue del 80% a los 12 meses<sup>20</sup>. En el registro BRSBR (*British Society for Rheumatology Biologics Register*)<sup>21</sup>, la supervivencia a los 12 meses fue 71%, a los 24 meses 60%, a los 36 meses 50% y 45% a los 48 meses. Un posible motivo para esta diferencia podría ser el diferente número de terapias analizadas en ambos registros en relación a nuestro estudio, con una clara diferencia numérica.

Al analizar la supervivencia de las diferentes terapias biológicas, se ha objetivado que la supervivencia media del etanercept fue mayor que la del adalimumab y del tocilizumab. Este dato está en concordancia con publicaciones previas, donde se compara la supervivencia de los tres agentes anti-TNF alfa<sup>22</sup>. De forma similar, se han presentado estudios en los que se ha observado que el etanercept presenta un menor riesgo de discontinuación al ser comparado con agentes biológicos con mecanismos de acción diferentes<sup>23</sup>.

Al analizar los factores asociados a una menor supervivencia se ha observado que un mayor número de terapias biológicas previas se asoció de forma significativa a una menor supervivencia del agente biológico. Este hallazgo está en clara concordancia con estudios previos, donde se ha objetivado que la primera línea de tratamiento presenta una mayor supervivencia, con una disminución progresiva de la misma en líneas de tratamiento posteriores<sup>24,25</sup>.

En nuestro estudio las causas más frecuentes de discontinuación de las TB fueron la ineficacia seguida por los eventos adversos y la pérdida de eficacia. Este resultado es similar a lo observado en otros estudios. Así en el registro argentino BIOBADASAR (Registro Argentino de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas)<sup>26</sup> las causas de retirada más frecuentes fueron la ineficacia (37,3%) seguida también por los eventos adversos (31,9%).

## CONCLUSIÓN

En esta serie de pacientes con AR tratadas con terapias biológicas, hemos observado que la supervivencia media fue mayor para el tratamiento con etanercept, y que el factor asociado a una mayor discontinuación de las TB en el análisis global fue el número de terapias biológicas previas. De forma interesante, hemos observado que existen factores asociados a una menor supervivencia del agente biológico, según el motivo de retirada.

## AGRADECIMIENTOS

A los médicos de planta y al Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

No existieron conflictos de interés. El presente estudio no ha recibido financiación ni apoyo económico de ningún tipo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):733–45.
2. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jun;1069:212–22.
3. Jayakumar K, Norton S, Dixey J, James D, Gough A, Williams P, et al. Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Jan;51(1):169–75.
4. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol*. 2011 Jul;30(7):993–6.
5. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther*. 2011 Jul;33(7):901–13.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep 1;62(9):2569–81.
8. R Core Team [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, .; 2016. Available from: <https://www.R-project.org/>.

9. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1273–81.
10. Vega Miranda J, Peñaranda P, Fernando L, Muñoz Grajales C, Hernández M, Darío J, et al. Infections in rheumatoid arthritis patients: Biological therapy versus disease modifying anti-rheumatic drugs: One year follow-up. *Rev Colomb Reumatol*. 2014 Jan;21(1):27–34.
11. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):733–45.
12. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jun;1069:212–22.
13. Carmona L. Actualización de BIOBADASER. *Reumatol Clínica*. 2009;5:66–70.
14. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL, Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Aug;40(1):2–14.e1.
15. De Abreu Trigueros P. Recomendaciones de la Sociedad Paraguaya de Reumatología sobre el uso de Terapias Biológicas en la Artritis Reumatoide. *Rev Paraguaya Reumatol*. 2015;1(1):11–8.
16. Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herraiz E, Trovato-López N, Alañón-Plaza E, Bellini MJ, Herranz-Alonso A, et al. Influence on effectiveness of early treatment with anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2012;15(3):355–60.
17. Goodyear CS, Tighe H., McInnes I. Rheumatoid factors and other autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.
18. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2010 Mar;103(3):139–46.
19. Cui J, Taylor KE, Lee YC, Källberg H, Weinblatt ME, Coblyn JS, et al. The Influence of Polygenic Risk Scores on Heritability of Anti-CCP Level in RA. *Genes Immun*. 2014 Mar;15(2):107–14.
20. Ventura-Ríos L, Bañuelos-Ramírez D, Hernández-Quiroz M del C, Robles-San Román M, Irazoque-Palazuelos F, Goycochea-Robles MV. Terapia biológica: sobriedad y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del Registro Nacional Biobadamex 1.0. *Reumatol Clínica*. 2012 Jul;8(4):189–94.
21. De la Vega M, Da Silveira de Carvalho HM, Ventura Rios L, Goycochea Robles MV, Casado GC. The importance of rheumatology biologic registries in Latin America. *Rheumatol Int*. 2013;33:827–35.
22. Kang J-H, Park D-J, Lee J-W, Lee K-E, Wen L, Kim T-J, et al. Drug Survival Rates of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Korean Med Sci*. 2014 Sep;29(9):1205–11.
23. Avila, G, Marsal, S, Alonso, A, Diaz-Mendoza, C, Quesada-Masachs, E. Survival Of Biological Treatment In Chronic Inflammatory Arthritis: A Preliminary Analysis Of 13 Years Of Follow Up In Clinical Practice. *Arthritis Rheum*. 2013;65(suppl 10).
24. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1273–81.
25. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):447–57.
26. De la Vega M, Casado G, Roberti J, Gómez M, Benítez A, Battagliotti C, et al. Características de los tratamientos biológicos en enfermedades reumáticas en Argentina: quinto informe del registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol*. 2016;27(1):14–24.